

福井大学トランスレーショナルリサーチ推進センター

平成 22 年度公募採択型研究費「学内共同研究等」

国内発生新興リケッチア症における重症患者の救命治療法開発

研究代表者： 岩崎 博道（医学部・准教授）、
高田 伸弘（医学部・シニアフェロー）

共同研究者： 上田 孝典（医学部・教授）、
池ヶ谷 諭史（医学部・助教）、田居 克則（医学部・大学院生）

概 要	
	新興リケッチア感染症・日本紅斑熱(Japanese spotted fever: JSF)の臨床経過を解析し、有効な抗菌剤投与法の検証を行った。さらにリケッチア感染症重症化に関連する TNF- α 産生の制御について、実験的に有効な抗菌剤の選択を検討した。JSF は早期にテトラサイクリン系薬剤とニューキノロン系薬剤を併用することが有用であった。実験的に単球系細胞から産生される TNF- α は、一部のニューキノロン系薬剤の併用によって、テトラサイクリン系薬剤単独より抑制効果が増強された。リケッチア感染症重症例の背景には SIRS の存在があり、その発症に関与する TNF- α 産生を抑制するためには、抗菌剤の併用（minocycline および ciprofloxacin）が有効であり、救命率の改善に寄与することが示唆された。
関連キーワード	日本紅斑熱(JSF)、テトラサイクリン、ニューキノロン、TNF- α 、SIRS

研究の背景

リケッチア感染症では、重症例がしばしば経験される。公表されていない潜在例や、確定診断に至らない死亡例を含めると実際の重症例は未知数であるが、文献、学会等における報告より、重症例や死亡例の実態が次第に明らかになりつつある。これまでの研究により、敗血症にともなう全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response

syndrome: SIRS)を合併し、病態の背景にある高サイトカイン血症から容易に回復しないリケッチア感染症例が重症化すると推測されていた。近年、新興リケッチア感染症・日本紅斑熱(Japanese spotted fever: JSF)の報告例が急増し、致死例の報告が相次いでいることより、JSF の治療法確立は急務となっている。

研究の目的

JSF (*Rickettsia japonica* 感染症)では、テトラサイクリン系薬剤が十分な有効性を示さない症例があり、同薬剤が著効するつつが虫病(*Orientia tsutsugamushi*感染症)との相違点が注目されてい

た。本研究では JSF の重症化機序解明および有効な治療法の確立を目的とし、臨床的および基礎的検討を行った。

研究の成果

臨床例の解析：これまで報告された JSF の死亡例を解析すると、重症化の背景は確定診断までの期間の長期化、不適切な抗菌治療のほかに、過剰な炎症が惹起された症例など、臨床的特徴が存在する。また、とくに JSF ではテトラサイクリン系薬剤(minocycline: MINO, doxycycline: DOX 等)の単独投与での治療失敗例が多いが、早期のテトラサイクリン系薬剤とニューキノロン系薬剤(ciprofloxacin: CPFX)の併用例では救命例が報告されている。研究代表者が事務局を担当する第 3 回日本リケッチア症臨床研究会(2011 年 1 月大津開

催)にて、国内死亡例 3 例(Kodama et al, 2003: J Infect Chemother, 和田ら 2004: 感染症誌, Nomura et al, 2007: Jpn J Infect Dis)の詳細が確認された。全例、播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation: DIC)を合併し、2 例は多臓器不全に陥っていた。1 例は生前に確定診断がついていない症例で、2 例は 5 日および 2 日後に治療が開始されていた。治療の内容は、1 例は MINO 単独、1 例は MINO と CPFX の併用であった。しかし、抗菌剤併用例の CPFX の追加投与は死亡直前であった。

ヒト単球系細胞を用いたテトラサイクリン系薬剤によるサイトカインの産生修飾：Weil-Felix 反応における JSF の診断に用いられるプロテウス (OX-2)由来 LPS 100 μ g/ml により刺激したヒト単球・マクロファージ系の THP-1 細胞は TNF (tumor necrosis factor)- α を産生し、細胞上清に放出する。その上清中の TNF- α を ELISA にて経時的に測定すると、産生のピークは3~4hr 後に迎える。MINO, DOX および CPFY のいずれを用いても、濃度依存的に TNF- α 産生抑制を示したが、OFLX は TNF- α 産生に影響を及ぼさなかった。MINO と CPFY の同時添加における TNF- α 産生は、単剤添加時と比較して、さらなる抑制が認められた (図)。

multiplex suspension array を用いた MINO によるサイトカイン産生修飾に関する検討 (緑膿菌

由来 LPS 10 μ g/ml 添加) では、TNF- α の他、interleukin (IL)-6, IL-8, interferon (IFN)- γ , interferon-inducible protein (IP)-10, monocyte chemoattractant protein (MCP)-1, macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α , MIP-1 β , eotaxin においても濃度依存的に有意な産生抑制効果が認められた。細胞内シグナル伝達経路の検討では、MINO 添加において I κ B α のリン酸化の有意な抑制も確認された(data not shown)。

JSF では診断後、早期にテトラサイクリン系薬剤とニューキノロン系薬剤のとくに CPFY を併用することが、SIRS 発症にともなう過剰に産生された TNF- α をはじめとする炎症性サイトカインおよびケモカインを抑制することにより、重症化を抑制し救命に繋がる可能性が示唆された。

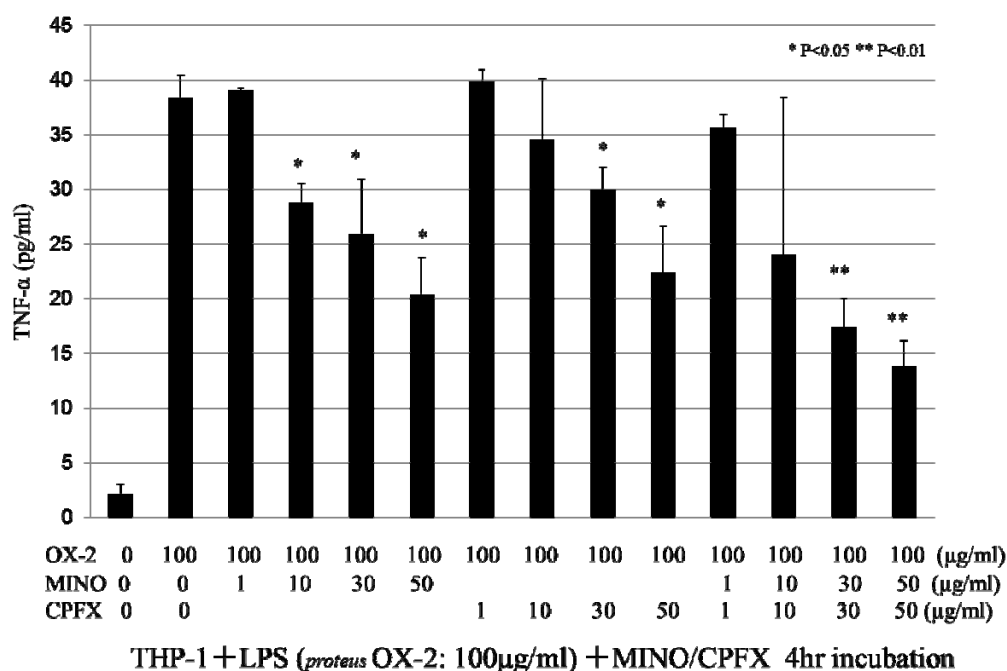


図 テトラサイクリン系薬剤による TNF- α 産生抑制

特記事項・発表論文など

「特記事項」

平成 23 年 1 月 15-16 日に、第 3 回日本リケッチア症臨床研究会を、馬原文彦 (徳島県・馬原医院) 会長のもと、大津市にて開催した。その際、研究代表者は事務局および、当日の研究会運営を担当した。

「本論文に関わる発表論文」

Iwasaki H, Mizoguchi J, Takada N, Tai K, Ikegaya S, Ueda T. Correlation between the

concentrations of TNF- α and the severity of disease in patients infected with *Orientia tsutsugamushi*. Int J Infect Dis 14: 328-333, 2010.

岩崎博道、安藤秀二、高田伸弘. 肝リケッチア症、肝・胆道系症候群(第 2 版)―その他の肝・胆道系疾患を含めて・I 肝臓編(上) I. 感染症、その他感染症. 領域別症候群シリーズ No.13, pp.140-144, 別冊日本臨牀, 2010.